



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 国際特許分類<br/>A61K 31/55, 9/06, 47/06, 47/10</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>A1</p>                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO99/01137</p> <p>(43) 国際公開日<br/>1999年1月14日(14.01.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号<br/>PCT/JP98/02953</p> <p>(22) 国際出願日<br/>1998年6月29日(29.06.98)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平9/177242 1997年7月2日(02.07.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>帝國製薬株式会社<br/>(TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP]<br/>〒769-2695 香川県大川郡大内町三本松567番地 Kagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および<br/>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br/>溝渕憲子(MIZOBUCHI, Noriko)[JP/JP]<br/>〒769-2602 香川県大川郡大内町川東336-2 Kagawa, (JP)</p> <p>瀬戸小百合(SETO, Sayuri)[JP/JP]<br/>〒153-0051 東京都目黒区上目黒3-43-3 グレイス西南201<br/>Tokyo, (JP)</p> | <p>(74) 代理人<br/>弁理士 小谷悦司, 外(KOTANI, Etsuji et al.)<br/>〒550-0004 大阪府大阪市西区靱本町2丁目3番2号<br/>住生なにお筋本町ビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |                                                                              |
| <p>(54) Title: AZELASTINE HYDROCHLORIDE-CONTAINING PERCUTANEOUS PREPARATION HAVING GOOD PERCUTANEOUS ABSORBABILITY AND REDUCED SKIN IRRITATION</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |
| <p>(54) 発明の名称 経皮吸収性が良好で且つ皮膚刺激性の少ない塩酸アゼラスチン含有経皮製剤</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |
| <p>(57) Abstract<br/>An azelastine hydrochloride-containing percutaneous preparation containing as a base component a hydrocarbon compound and/or bees wax and a surfactant. The preparation is very useful because it is reduced in skin irritation and is excellent in the percutaneous absorability of azelastine hydrochloride as the active ingredient.</p>                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |

(57)要約

基剤成分として、

炭化水素類及び／又はミツロウ、

界面活性剤

を含有する塩酸アゼラスチン含有経皮製剤である。

本発明の製剤は、皮膚刺激性が少なく、しかも薬効成分である塩酸アゼラスチンの経皮吸収性に優れているため、非常に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |           |    |                |    |            |
|----|--------------|----|-----------|----|----------------|----|------------|
| AL | アルバニア        | FI | フィンランド    | LK | スリ・ランカ         | SI | スロヴェニア     |
| AM | アルメニア        | FR | フランス      | LR | リベリア           | SK | スロヴァキア     |
| AT | オーストリア       | GA | ガボン       | LS | レソト            | SL | シエラ・レオネ    |
| AU | オーストラリア      | GB | 英国        | LT | リトアニア          | SN | セネガル       |
| AZ | アゼルバイジャン     | GD | グレナダ      | LU | ルクセンブルグ        | SZ | スワジランド     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア      | LV | ラトヴィア          | TD | チャード       |
| BB | バルバドス        | GH | ガーナ       | MC | モナコ            | TG | トーゴ        |
| BE | ベルギー         | GN | ギニア       | MD | モルドヴァ          | TJ | タジキスタン     |
| BG | ブルガリア        | GW | ギニア・ビサウ   | MG | マダガスカル         | TM | トルクメニスタン   |
| BJ | ベナン          | GR | ギリシャ      | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ        |
| BR | ブラジル         | HR | クロアチア     |    | 共和国            | TT | トリニダード・トバゴ |
| BY | ベラルーシ        | HU | ハンガリー     | ML | マリ             | UA | ウクライナ      |
| CA | カナダ          | IE | アイルランド    | MN | モンゴル           | UG | ウガンダ       |
| CC | 中央アフリカ       | IL | イスラエル     | MR | モーリタニア         | US | 米国         |
| CF | コンゴ          | IN | インド       | MW | マラウイ           | UZ | ウズベキスタン    |
| CG | スイス          | IS | アイスランド    | MX | メキシコ           | VN | ヴェトナム      |
| CH | コートジボアール     | IT | イタリア      | NE | ニジェール          | YU | ユーゴスラビア    |
| CI | カメルーン        | JP | 日本        | NL | オランダ           | ZW | ジンバブエ      |
| CM | 中国           |    | ケニア       | NO | ノルウェー          |    |            |
| CN | キューバ         |    | キルギスタン    | NZ | ニュージーランド       |    |            |
| CU | キューバ         | KR | 韓国        | PL | ポーランド          |    |            |
| CY | サイプス         | KZ | カザフスタン    | PT | ポルトガル          |    |            |
| CZ | チェコ          | LC | セントルシア    | RO | ルーマニア          |    |            |
| DE | ドイツ          | LI | リヒテンシュタイン | RU | ロシア            |    |            |
| DK | デンマーク        |    |           | SD | スーダン           |    |            |
| EE | エストニア        |    |           | SE | スウェーデン         |    |            |
| ES | スペイン         |    |           | SG | シンガポール         |    |            |

## 明 細 書

経皮吸収性が良好で且つ皮膚刺激性の少ない塩酸アゼラスチン含有経皮製剤

## 技術分野

本発明は、薬効成分として塩酸アゼラスチンを含有する経皮製剤において、皮膚に対する刺激性が著しく軽減された製剤に関するものである。

## 背景技術

塩酸アゼラスチンは、抗アレルギー薬として気管支喘息、蕁麻疹、皮膚掻痒症等の疾病に、主に経口製剤の形で広く使用されている。一般に塩基性薬物の皮膚透過速度は、非解離型では高く解離型では低いと言われている。塩酸アゼラスチンも塩基性薬物である為、非解離型分子として存在する環境下、即ち、 $pH$ が高いほど、その吸収は良好になると考えられる。ところが、アゼラスチンの酸解離定数 ( $pK_a$ ) は約 9.5 と高く、皮膚透過性が良好となる非解離型分子の分率を 50% にする為には、製剤の  $pH$  を約 9.5 にする必要がある、これでは、皮膚や粘膜等の生理的な  $pH$  とは大きくかけ離れたものになってしまう。即ち、このような  $pH$  の高い製剤は皮膚への刺激性が強く、皮膚障害をもたらす恐れがある。 $pH$  を低くするには  $pH$  調整剤を添加することも考えられるが、低  $pH$  環境下では、塩酸アゼラスチンは大部分が解離型分子として存在する為、該  $pH$  調整剤を多量に添加すること

は吸収率の低下を招く。更にpHが4未満になると、酸による皮膚障害を招く等の点を考慮すれば、pH調整剤の添加は推奨される方法ではない。

そこで生理的に許容し得るpH領域下における塩酸アゼラスチンの吸収を高めるべく、基剤成分について種々検討されている。

例えば特開平2-124824には、炭素数8~12の脂肪酸モノグリセリド、及び/又は炭素数12~18の脂肪族アルコールの乳酸エステルを含有する製剤が、また特開平6-40949には、炭素数8以上の脂肪酸を含有する製剤が開示されている。

しかしながら、上記公報で配合される添加剤にしても、皮膚に対する刺激性は依然として強く、これらの添加剤を配合した経皮製剤によって、pH上昇に伴う皮膚障害は克服し得たとしても、添加剤自身による皮膚刺激の発生という新たな問題を提起せしめている。

#### 発明の開示

本発明は上記事情に着目してなされたものであり、その目的は、皮膚刺激性が少なく、しかも薬効成分である塩酸アゼラスチンの経皮吸収性に優れた塩酸アゼラスチン含有製剤を提供することにある。

上記課題を解決し得た本発明の塩酸アゼラスチン含有経皮製剤は、基剤成分として、①炭化水素類及び/又はミツロウ、②高級アルコール及び/又は多価アルコール、並びに③界面活性剤を含有するところに要旨を有するものである。

発明を実施する為の最良の形態

前述した様に、製剤のpHを高めることなく塩酸アゼラスチンの皮膚透過性を改善する方法は幾つか開示されているものの、これらの方法は、皮膚に対する刺激性の低減化に関しては、充分配慮されたものではなかった。例えば特開平6-40949で必須成分として添加する「炭素数8以上の脂肪酸」は、皮膚に対する刺激性の少ない安全性の高いものを意識して選択した旨記載はされているが、本発明者らが実験して確認したところ、該脂肪酸は単独でも皮膚刺激性の強いものがあり、結果的に皮膚刺激性はあまり改善されておらず、しかも、塗布後長時間経過しても、該刺激性は持続することが分かった。

この様に、従来においても、塩酸アゼラスチン含有経皮製剤の皮膚に対する刺激性につき、懸念されてはいたものの、これを真正面から解決課題として取組んだものはなく、皮膚刺激性の改善は未だ不十分であった。本発明は、皮膚刺激性の改善を解決課題として第一に取上げたものであり、しかも、塩酸アゼラスチンの経皮吸収性にも優れた製剤を提供すべく鋭意検討した結果、上記特定の組合わせからなる基剤を使用することによって初めて所期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成したのである。

本発明の基本思想は、基剤成分として、皮膚刺激性の小さい添加剤のみをうまく組合わせることにより、添加剤自身による皮膚への刺激性を低減すると同時に製剤全体としての皮膚刺激性も合わせて低減し、しかも、皮膚障害を及ぼさない生理的に許容し得るpHにおける塩酸アゼラスチンの皮膚透過性をも向上させようというものである。

まず、本発明を特徴付ける基剤成分について説明する。

①炭化水素類及び／又はミツロウ

これらは、油性基剤として繁用されているものであり、それ自体、無刺激で且つ安定である。

上記炭化水素類としては、 $C_n H_{2n+2}$ の組成を有する飽和炭化水素類〔例えばワセリン（白色ワセリンや黄色ワセリン等）、流動パラフィン、パラフィン等〕の他、炭化水素を主成分とするもの〔例えば、流動パラフィンにポリエチレン樹脂を熱時溶解したゲル化炭化水素〔商品名「プラスティベース」（E.R. Squibb & Sons）〕、ワックス類（マイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス等）〕も含まれる。なかでも黄色ワセリン、白色ワセリン、ゲル化炭化水素の使用が好ましい。

また、ミツロウは高級脂肪酸と高級1価アルコールのエステルを主成分とするもので、黄色ミツロウ、サラシミツロウ等が挙げられる。そのなかでもサラシミツロウの使用が好ましい。

これらは単独で使用しても良いし、2種以上を併用しても構わない。

上記炭化水素類及びミツロウの含有量は、合計で、製剤全体に対して10～97%にすることが好ましい。10%未満では半固形状態を保つのが困難であり、例えばクリーム剤では固相と水相の相分離を招き、製剤の安定化を図ることができない。より好ましくは、15%以上、更により好ましくは20%以上である。一方、97%を超えると、塩酸アゼラスチンを溶解するのに十分な水を添加することができず、製剤中に塩酸アゼラスチンの結晶が析出し、主薬の分散性が悪くなる。より好ましくは95%以下、

更により好ましくは 90% 以下である。

②高級アルコール類及び／又は多価アルコール類

上記高級アルコール類としては、炭素数が 12 ~ 18 の、飽和または不飽和アルコール類が好ましく、例えば脂肪族飽和アルコール [ドデカノール (ラウリルアルコール) ( $C = 12$ )、ミリスチルアルコール ( $C = 14$ )、セタノール (パルミチルアルコール) ( $C = 16$ )、セトステアリルアルコール (セタノールとステアリルアルコールの等量混合物)、ステアリルアルコール ( $C = 18$ ) 等] や脂肪族不飽和アルコール [オレイルアルコール ( $C = 18$ ) 等] 等が挙げられる。なかでも、セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコールの使用が推奨される。

また上記多価アルコール類としては、炭素数が 2 以上のものが挙げられ、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール等が含まれる。なかでも、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールの使用が推奨される。

これらは単独で使用しても良いし、或いは 2 種以上を併用しても構わない。

上記高級アルコール類及び／又は多価アルコール類の含有量は、合計で、製剤全体に対して 0.5 ~ 35% にすることが好ましい。0.5% 未満では、クリーム製剤の場合、水相と油相のバランスが悪くなってクリーム状にすることができない。より好ましくは 1% 以上、更により好ましくは 2% 以上である。一方、35% を超えると製剤が固くなり、使用に際して塗布し難くなる。より好

ましくは 30 % 以下であり、更により好ましくは 25 % 以下である。

### ③界面活性剤

本発明に用いられる界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤〔脂肪酸多価アルコールエステル（例えばモノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン、シヨ糖脂肪酸エステル、コレステロール等）、ポリオキシアルキレン脂肪酸多価アルコールエステル（例えばポリオキシエチレンやし油脂肪酸ソルビタン等）、脂肪酸ポリオキシアルキレン多価アルコール（例えばオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット等）、脂肪酸ポリアルキレングリコール（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコール等）、多価アルコールのアルキルエーテル（例えばイソステアリルグリセリルエーテル等）、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル（例えばポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル等）〕、アニオン性界面活性剤（ドデシル硫酸ナトリウム、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム等）、カチオン性界面活性剤（塩化ベンザルコニウム等）が挙げられる。これらのうち、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテル、モノステアリン酸グリセリン、コレステロールの使用が好ましい。

これらは単独で使用しても良いし、或いは 2 種以上を併用しても構わない。

上記界面活性剤の含有量は、合計で、製剤全体に対して 0.5 ~ 10 % にすることが好ましい。0.5 % 未満では製剤が固くな



って塗布し難くなる。より好ましくは1%以上、更により好ましくは、1.5%以上である。一方、10%を超えて添加すると皮膚刺激性が発生し易くなると共に、製剤の適度な固さが損なわれ、べたつき感が発生する。より好ましくは8%以下、更により好ましくは6%以下である。

本発明の基剤成分は、上記成分を必須成分として含むものであり、その他の刺激性を有する添加剤（例えば脂肪酸等）は含有しない。その意味で脂肪酸を必須成分として含む前記特開平6-40949とは、構成が相違し、しかも、解決課題も相違する為、本発明とは明瞭に区別されるものである。

尚、本発明製剤にはその他、製剤のpHを調節する為のpH調整剤（例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等）；製剤の調製に通常使用される添加剤〔例えば保存剤（例えばバラヒドロキシ安息香酸エステル、チモール、安息香酸、サリチル酸等）、酸化防止剤（例えばジブチルヒドロキシトルエン、トコフェロール等）、着香料（例えば1-メントール、dl-カンフル等）、着色料（例えば食用タール系色素、アナトー色素等）等〕等を必要に応じて加えることができる。

本発明製剤において、薬効成分として用いられる塩酸アゼラスチンの含有量は、製剤全体に対して、0.001~5%とすることが好ましい。0.001%未満の場合は十分な薬理作用が得られない。より好ましくは0.005%以上、更により好ましくは2%以上である。一方、5%を超えて添加すると、製剤中に均一に塩酸アゼラスチンを溶解分散させることが困難になる。より好ましくは3%以下、更により好ましくは2%以下である。

本発明製剤の剤型としては、経皮吸収の際に適用される剤型であれば特に制限されず、例えば点眼剤、点鼻剤、ローション剤、シロップ剤、スプレー剤などの液体剤；軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、パップ剤等の半固形剤；坐剤等の固形剤等が挙げられる。

これらの剤型に調製するには、上記必須成分の他、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を適宜配合し、所望の剤型にすることができる。具体的には、下記実施例を参考にすることができる。

以下本発明を実施例によってさらに詳細に説明するが、下記実施例は本発明を限定する性質のものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更して実施することはいずれも本発明の技術的範囲に含まれるものである。

#### 製剤例 1 [親水軟膏の調製 (1)]

| 成 分               | 配合量    |
|-------------------|--------|
| 塩酸アゼラスチン          | 0.3 g  |
| 白色ワセリン            | 適量     |
| ポリオキシエチレン라우リルエーテル | 5.0 g  |
| プロピレングリコール        | 2.5 g  |
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液   | 0.01 g |
| 精製水               | 2.5 g  |
| 全量                | 100 g  |

まず、精製水とプロピレングリコールの混液中に塩酸アゼラスチンを加え、80℃に加熱して溶解した。これとは別に、白色ワ

セリンとポリオキシエチレン라우リルエーテルを混合し、80℃に加熱して溶融した。この溶融液中に前記塩酸アゼラスチン溶液を加え、真空乳化装置を用いて混合した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液で、製剤のpHを35℃で約7になる様に調整した。

次に、この溶液に白色ワセリンを加え、均一に混和して、全量を100gになる様に調整した後、冷却することにより、塩酸アゼラスチンを0.3%含有する親水ワセリン軟膏を得た。

#### 製剤例2 [親水軟膏の調製(2)]

| 成 分               | 配合量     |
|-------------------|---------|
| 塩酸アゼラスチン          | 0.1 g   |
| ゲル化炭化水素           | 適量      |
| ポリオキシエチレン라우リルエーテル | 5.0 g   |
| マクロゴール600         | 2.5 g   |
| 8規定水酸化ナトリウム水溶液    | 0.005 g |
| 精製水               | 2.5 g   |
| 全 量               | 100 g   |

まず、精製水とマクロゴール600（ポリエチレングリコール600）の混液中に塩酸アゼラスチンを加え、80℃に加熱して溶解した。これとは別に、ゲル化炭化水素とポリオキシエチレン라우リルエーテルを混合した混液中に、前記塩酸アゼラスチン溶液を加え、練合機を用いて混合した後、8規定水酸化ナトリウム水溶液で、製剤のpHを35℃で約7になる様に調整した。次に、この溶液にゲル化炭化水素を加え、均一に混和して全量を100gになる様に調整した後、冷却することにより、塩酸アゼラスチンを0.1%含有する軟膏を得た。

製剤例 3 [親水軟膏の調製 (3)]

| 成 分             | 配合量     |
|-----------------|---------|
| 塩酸アゼラスチン        | 0.001 g |
| 白色ワセリン          | 適量      |
| サラシミツロウ         | 8.0 g   |
| コレステロール         | 3.0 g   |
| ステアリルアルコール      | 3.0 g   |
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 | 微量      |
| 精製水             | 5.0 g   |

全量 100 g

まず、精製水中に塩酸アゼラスチンを加え、80℃に加熱して溶解した。これとは別に、白色ワセリン、サラシミツロウ、コレステロール及びステアリルアルコールを、80℃に加熱して熔融した。この熔融液中に前記塩酸アゼラスチン溶液を加え、80℃加熱下にて真空乳化装置を用いて混合した後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で、製剤のpHを35℃で約7になる様に調整した。最後に、この溶液中に白色ワセリンを加え、均一に混和して全量を100gになるように調整した後、冷却することにより、塩酸アゼラスチンを0.001%含有する軟膏を得た。

製剤例 4 [親水軟膏の調製 (4)]

| 成 分      | 配合量   |
|----------|-------|
| 塩酸アゼラスチン | 2.0 g |
| 白色ワセリン   | 適量    |
| サラシミツロウ  | 8.0 g |
| コレステロール  | 3.0 g |

|                 |        |
|-----------------|--------|
| セトステアリルアルコール    | 3.0 g  |
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 | 0.05 g |
| 精製水             | 5.0 g  |

全量 100 g

製剤例 3 において、ステアリルアルコールをセトステアリルアルコールに変えたこと以外は製剤例 3 と同様に処理することにより、塩酸アゼラスチンを 2 % 含有する軟膏を得た。

#### 製剤例 5 [親水軟膏の調製 (5)]

| 成 分             | 配合量     |
|-----------------|---------|
| 塩酸アゼラスチン        | 0.5 g   |
| 白色ワセリン          | 適量      |
| サラシミツロウ         | 8.0 g   |
| コレステロール         | 3.0 g   |
| ステアリルアルコール      | 1.5 g   |
| セタノール           | 1.5 g   |
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 | 0.015 g |
| 精製水             | 5.0 g   |

全量 100 g

製剤例 3 のステアリルアルコールを、ステアリルアルコールとセタノールの等量混合物に変えたこと以外は製剤例 3 と同様に処理することにより、塩酸アゼラスチンを 0.5 % 含有する軟膏を得た。

#### 製剤例 6 [クリーム剤の調製 (1)]

| 成 分      | 配合量   |
|----------|-------|
| 塩酸アゼラスチン | 5.0 g |

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 白色ワセリン          | 35.0 g |
| ポリオキシエチレン硬化ひまし油 | 4.0 g  |
| モノステアリン酸グリセリン   | 1.0 g  |
| セタノール           | 10.0 g |
| プロピレングリコール      | 10.0 g |
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 | 1.6 g  |
| 精製水             | 適量     |

全量 100 g

まず、精製水中に塩酸アゼラスチンを加え、80℃に加熱して溶解した。これとは別に、白色ワセリン、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、モノステアリン酸グリセリンおよびセタノールを、80℃に加熱して溶融した。この溶融液中に、前記塩酸アゼラスチン溶液およびプロピレングリコールを加え、真空乳化装置を用いて混合した後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で、製剤のpHを35℃で約7になる様に調整した。最後に、この溶液中に精製水を加え、全量を100gになる様に調整した後、更に混合乳化することにより、塩酸アゼラスチンを5%含有するクリーム剤を得た。

#### 製剤例7 [クリーム剤の調製(2)]

| 成 分             | 配合量    |
|-----------------|--------|
| 塩酸アゼラスチン        | 0.3 g  |
| 白色ワセリン          | 20.0 g |
| 黄色ワセリン          | 15.0 g |
| ポリオキシエチレン硬化ひまし油 | 4.0 g  |
| モノステアリン酸グリセリン   | 1.0 g  |

|                 |        |
|-----------------|--------|
| ステアリルアルコール      | 10.0 g |
| バラヒドロキシ安息香酸メチル  | 0.1 g  |
| バラヒドロキシ安息香酸プロピル | 0.1 g  |
| プロピレングリコール      | 10.0 g |
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 | 0.11 g |
| 精製水             | 適量     |

全量 100 g

まず、精製水中に塩酸アゼラスチンを加え、80℃に加熱して溶解した。これとは別に、白色ワセリン、黄色ワセリン、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、モノステアリン酸グリセリンおよびステアリルアルコールを、80℃に加熱して溶融した。この溶融液中に、前記塩酸アゼラスチン溶液を加え、真空乳化装置を用いて混合した。この混液中に、バラヒドロキシ安息香酸メチルおよびバラヒドロキシ安息香酸プロピルをプロピレングリコールに溶解した溶液を加えて混合し、乳化させた後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で、製剤のpHを35℃で約7になる様に調整した。最後に、この溶液中に精製水を加え、全量を100gになる様に調整した後、更に混合乳化することにより、塩酸アゼラスチンを0.3%含有するクリーム剤を得た。

#### 比較製剤例 1 [軟膏剤の調製(1)]

| 成 分          | 配合量   |
|--------------|-------|
| 塩酸アゼラスチン     | 0.3 g |
| モノオレイン酸グリセリン | 9.0 g |
| ゲル化炭化水素      | 適量    |
| ジプロピレングリコール  | 6.0 g |

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 | 0.01 g |
| ラウリン酸           | 0.3 g  |

全量 100 g

所定量の塩酸アゼラスチン、オレイン酸、ジプロピレングリコールおよびモノオレイン酸グリセリンを加温し、溶解した後、ゲル化炭化水素を加え、練合機を用いて混合した。この混液中に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、製剤の pH が 35℃で約 7 になる様に調整した後、ゲル化炭化水素を加え、全量が 100 g になるように均一に混和してから冷却することによって、塩酸アゼラスチンを 0.3% 含有する軟膏剤を得た。

#### 比較製剤例 2 [軟膏剤の調製 (2)]

| 成分              | 配合量    |
|-----------------|--------|
| 塩酸アゼラスチン        | 0.3 g  |
| カルボキシビニルポリマー    | 0.6 g  |
| レシチン            | 0.2 g  |
| プロピレングリコール      | 5.0 g  |
| エタノール           | 5.0 g  |
| 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 | 0.14 g |
| 精製水             | 適量     |
| オレイン酸           | 0.5 g  |

全量 100 g

プロピレングリコールとエタノールとの混液中に、所定量の塩酸アゼラスチン、オレイン酸およびレシチンを加えて溶解した。これとは別に、カルボキシビニルポリマーを精製水中に溶解してゲル化させた。このゲル中に、前記塩酸アゼラスチン溶液を加え



て攪拌し、8規定水酸化ナトリウム水溶液で、製剤のpHを約7に調整した後、精製水を加えて全量を100gとし、攪拌しながら均一化することにより塩酸アゼラスチン0.3%を含有するゲル軟膏剤を得た。

実施例1 (ラットを用いたヒスタミン誘発血管透過性亢進反応抑制試験)

試験群として、製剤例1および比較製剤例1の各製剤を用い、下記に示す手順にて、ラットを用いたヒスタミン誘発血管透過性亢進反応抑制試験を行った。製剤を投与しない群は対照群とし、これらの試験群および対照群には、体重400～450gのウィスター (Wistar) ラットを1群当たり10匹ずつ用いた。

ラットの背部を除毛した後、起炎物質 (=ヒスタミン) 注射予定部位に上記各製剤を0.05gずつ塗布した (第1回目の塗布)。塗布終了1時間後に第1回目の塗布と同様にして第2回目の塗布を行い、塗布終了1時間後に、起炎物質として、0.2%ヒスタミン生理食塩水溶液を皮内注射した (0.05mL/1カ所)。皮内注射後、直ちに1%エバンスブルーの生理食塩水溶液を静脈内投与 (0.8～0.9mL/匹) し、投与30分後にラットを屠殺して皮膚を剥離した。ノギスを用い、エバンスブルーで青く染まった部位の長径および短径を計測し、その積を青染面積とした。

対照群では、製剤を塗布しなかったこと以外は前記試験群の場合と同様にして処理し、エバンスブルーで青染した青染面積を算出した。

各製剤における血管透過性抑制率を下式に従って算出した。

ヒスタミンによる血管透過性抑制率 (%)

$$= [ \text{各試験群の青染面積} / \text{対照群の青染面積} ] \times 100$$

これらの結果を表 1 に示す。

表 1

|                        | 製剤例 1        | 比較製剤例 1      |
|------------------------|--------------|--------------|
| ヒスタミンによる<br>血管透過性率 (%) | 26.84 ± 4.84 | 24.30 ± 5.37 |

表 1 より明らかな様に、ヒスタミンによる血管透過性抑制率は、いずれの製剤を用いても概ね同じであった。従って、本発明の製剤例 1 は経皮吸収性に優れ、塩酸アゼラスチンの薬理効果を充分発揮し得ることが分かる。

#### 実施例 2 (in vitro 皮膚透過性試験)

製剤例 1, 7 および比較製剤例 1 を用い、各製剤につき 10 匹のラットを用いた in vitro 皮膚透過試験を下記の要領で行った。

ウィスター系ラット (雄性、6 週令) の腹部をバリカンとシェーバーで除毛した後、摘出した皮膚を、フランチ型拡散セル (有効透過面積  $1.77 \text{ cm}^2$ , レシーバー容積  $10 \text{ mL}$ ) に、表皮が上面となる様に装着した。尚、レシーバー液には生理食塩水を使用した。次に、表皮に各製剤を  $100 \text{ mg}$  塗布した後、 $32^\circ\text{C}$  の水浴上にて、マグネチックスターラーを用いて該レシーバー液を攪拌した。攪拌 24 時間後、レシーバー液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにて、該液中のアゼラスチン濃度を塩酸アゼラスチン量 ( $\mu\text{g}$ ) として測定した。

各製剤における皮膚透過率は、下式に従って算出した。

皮膚透過率 (%)

$$= \frac{\text{皮膚を透過した塩酸アゼラスチン量}}{\text{製剤 (100 mg) 中の塩酸アゼラスチン量}} \times 100$$

得られた結果を表 2 に示す。

表 2

|         | 薬物量<br>( $\mu$ g) | 皮膚透過率<br>(%) |
|---------|-------------------|--------------|
| 製剤例 1   | 140               | 47           |
| 製剤例 7   | 214               | 71           |
| 比較製剤例 1 | 152               | 51           |

表 2 に示す通り、本発明製剤例は、いずれも比較製剤例 1 とほぼ同等もしくはそれ以上の透過性を示しており、薬物の放出特性に優れていることが分かる。

### 実施例 3 (皮膚刺激性試験)

製剤例 1 及び 7，並びに比較製剤例 1 及び 2 の各製剤を用い、下記の要領にて、被験者 5 名 (A～E) による皮膚刺激性試験を行った。

フィンチャンバーを用い、被験者の腕に各製剤を 20 mg ずつ塗布した後、保護カバーを貼付した。24 時間経過後保護カバーを除去し、除去後 1 時間、24 時間および 48 時間後の皮膚症状を目視にて判定した。判定基準は下記の通りである。

- 2 点：全体的に刺激が認められる (強い刺激)
- 1 点：所々、刺激が認められる (中程度の刺激)
- 0 点：刺激が全くない (刺激なし)

これらの結果を表 3 に示す。

表 3

|         |      | A  | B  | C  | D  | E  | 合計 | 平均  |
|---------|------|----|----|----|----|----|----|-----|
| 製剤例 1   | 1時間  | 0  | +1 | +2 | +2 | 0  | 5  | 1   |
|         | 24時間 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   |
|         | 48時間 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 製剤例 7   | 1時間  | 0  | +1 | +1 | +1 | 0  | 3  | 0.6 |
|         | 24時間 | 0  | 0  | +1 | 0  | 0  | 1  | 0.2 |
|         | 48時間 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   |
| 比較製剤例 1 | 1時間  | +2 | +2 | +2 | +2 | 0  | 8  | 1.6 |
|         | 24時間 | 0  | +1 | 0  | 0  | 0  | 1  | 0.2 |
|         | 48時間 | 0  | +2 | 0  | 0  | 0  | 2  | 0.4 |
| 比較製剤例 2 | 1時間  | 0  | +2 | +2 | +2 | +1 | 7  | 1.4 |
|         | 24時間 | 0  | +2 | 0  | +1 | 0  | 3  | 0.6 |
|         | 48時間 | 0  | +2 | 0  | +1 | 0  | 3  | 0.6 |

本発明製剤は、除去 1 時間後には中程度以上の刺激が半数近く認められた（10 例中 6 例）ものの、除去 24 時間になると、刺激はほぼ消失し（10 例中 1 例）、除去 48 時間後では、刺激は全く認められなくなった（10 例中 0）。

これに対して比較製剤例 1 及び 2 では、除去 1 時間後で、5 例中 3 例若しくは 4 例に強い刺激が見られ、除去 24 時間後においても、依然として 1 例に強い刺激が、2 例に中程度の刺激が残っており、このうち強い刺激は、除去 48 時間経過しても依然として軽減せず、逆に 2 例に増えると共に、1 例に中程度の刺激が残った。

この様に本発明製剤では、刺激が認められたとしても比較的軽度であり、しかも短時間で消失するのに対し、比較製剤例では、

刺激の程度が強く、しかも長時間持続し、なかなか消失しないことから、本発明製剤を用いれば、皮膚刺激性を著しく低減することができ、消失の程度も速やかであることが分かる。

#### 産業上の利用可能性

本発明製剤は以上の様に構成されているので、皮膚に対する刺激性が低減され、しかも刺激の消失も速やかに行われる、という顕著な効果を有すると共に、塩酸アゼラスチンの薬理作用も十分に発揮され、経皮吸収性にも優れたものである。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 基剤成分として、

炭化水素類及び／又はミツロウ、

高級アルコール及び／又は多価アルコール、並びに

界面活性剤

を含有することを特徴とする経皮吸収性が良好で且つ皮膚刺激性の少ない塩酸アゼラスチン含有経皮製剤。

## 2. 前記炭化水素類が白色ワセリン、黄色ワセリンおよびゲル化炭化水素よりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の製剤。

## 3. 前記高級アルコールがステアリルアルコール、セタノールおよびセトステアリルアルコールよりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1または2に記載の製剤。

## 4. 前記多価アルコールがプロピレングリコールおよびポリエチレングリコールよりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1～3のいずれかに記載の製剤。

## 5. 前記界面活性剤がポリオキシエチレン硬化ひまし油、モノステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレン라우リルアルコールエーテルおよびコレステロールよりなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1～4のいずれかに記載の製剤。

## 6. 前記製剤中に、重量％で（以下、同じ）

炭化水素類及び／又はミツロウ : 10～97％、

高級アルコール及び／又は多価アルコール : 0.5～35％、

並びに

界面活性剤 : 0.5～10％

を含有するものである請求項 5 に記載の製剤。

7. 前記製剤中に、塩酸アゼラスチン：0.001～5%を含有するものである請求項 1～6 のいずれかに記載の製剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP98/02953

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl <sup>6</sup> A61K31/55, A61K9/06, A61K47/06, A61K47/10<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl <sup>6</sup> A61K31/55, A61K9/06, A61K47/06, A61K47/10<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CA (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                             | Relevant to claim No.                                                                 |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | JP, 2-124824, A (Eisai Co., Ltd., Sansei Seiyaku K.K.),<br>14 May, 1990 (14. 05. 90),<br>Claims ; page 2, lower left column, lines 8 to 18 ;<br>Examples 1 to 6 (Family: none)                                                                 | 1-7                                                                                   |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | JP, 6-40949, A (Eisai Co., Ltd.),<br>15 February, 1994 (15. 02. 94),<br>Claims ; page 3, left column, line 43 to right column,<br>line 2 ; page 3, right column, line 29 to page 4,<br>left column, line 6 ; Examples 4, 5<br>& EP, 580074, A1 | 1-7                                                                                   |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | "Dermatologic Preparations of Nowadays<br>(in Japanese)", edited by Masahiko Takano, Nanzando,<br>(1982), p.163-183, 263-275, 345-348, 358                                                                                                     | 1-7                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                       |
| Date of the actual completion of the international search<br>11 September, 1998 (11. 09. 98)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                | Date of mailing of the international search report<br>22 September, 1998 (22. 09. 98) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                | Authorized officer                                                                    |
| Facsimile No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                | Telephone No.                                                                         |



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/02953

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/55, A61K9/06, A61K47/06, A61K47/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/55, A61K9/06, A61K47/06, A61K47/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                             | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Y               | J P, 2-124824, A (エーザイ株式会社, 三生製薬株式会社), 14. 5月. 1990 (14. 05. 90), 特許請求の範囲、第2頁左下欄第8~18行及び実施例1-6 (ファミリーなし)                      | 1-7              |
| Y               | J P, 6-40949, A (エーザイ株式会社), 15. 2月. 1994 (15. 02. 94), 特許請求の範囲、第3頁左欄第43行~右欄第2行、第3頁右欄第29行~第4頁左欄第6行、及び実施例4, 5 & E P, 580074, A1 | 1-7              |
| Y               | 高野正彦編「今日の皮膚外用剤」, 南山堂, (1982), p. 163-183, 263-275, 345-348, 358                                                               | 1-7              |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 09. 98

国際調査報告の発送日

22.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
上條 のぶよ

4 C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452